

A8

# NOVEL COMPOUND, ITS PRODUCTION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Patent number: JP1131169

Publication date: 1989-05-24

Inventor: RICHIYAADO MAAKU HINDOREI

Applicant: BEECHAM GROUP PLC

Classification:

- international: A61K31/425; A61K31/44; A61K31/505; C07D213/74;  
C07D239/42; C07D263/48; C07D263/58; C07D277/42;  
C07D277/82; C07D417/12

- european:

Application number: JP19880221206 19880903

Priority number(s): GB19870020825 19870904; GB19870027987  
19871130; GB19880002454 19880204

Also published as:

- EP0306228 (A1)
- US5002953 (A1)
- LU90711 (A9)
- JP9183772 (A)
- JP9183771 (A)

[more >>](#)

Abstract not available for JP1131169

Abstract of correspondent: EP0306228

Compounds of formula (I):

&lt;CHEM&gt;

or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein:

A<1> represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocycl group;

R<1> represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

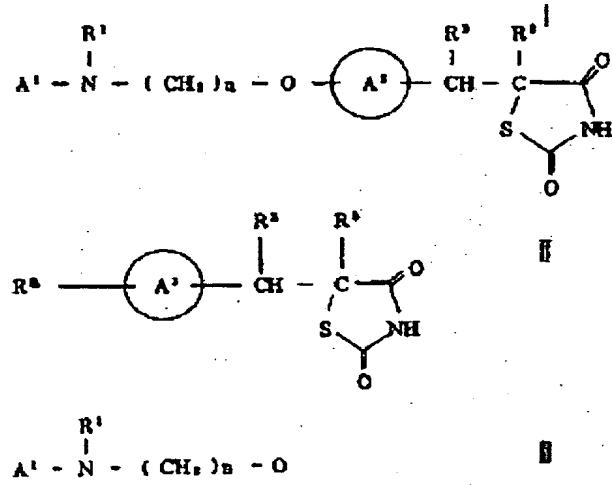
R<2> and R<3> each represent hydrogen, or

R<2> and R<3> together represent a bond;

A<2> represents a benzene ring having in total up to five substituents; and

n represents an integer in the range of from 2 to 6;

pharmaceutical compositions containing such compounds and the use of such compounds and compositions in medicine.

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

(9) 日本国特許庁 (JP) (11) 特許出願公開  
 (12) 公開特許公報 (A) 平1-131169

(5) Int. Cl.

C 07 D 277/42  
 A 61 K 31/425  
 31/44  
 31/505

識別記号

ADP  
 ADN  
 ADN

庁内整理番号

7431-4C  
 7375-4C  
 7375-4C  
 7375-4C\*

(6) 公開 平成1年(1989)5月24日

審査請求 未請求 請求項の数 17 (全29頁)

(7) 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

(2) 特願 昭63-221206

(2) 出願 昭63(1988)9月3日

優先権主張 (2) 1987年9月4日 (3) イギリス(GB) (1) 8720825  
 (2) 1987年11月30日 (3) イギリス(GB) (1) 8727987  
 (2) 1988年2月4日 (3) イギリス(GB) (1) 8802454

(8) 発明者 リチャード・マーク・ヒンドレイ イギリス国、サリ州ケイティ18・5エックスキュー、エプソン、ユートリーボトムロード、グレートバー、ビーチャムファーマシユーテカルズ(番地なし)

(9) 出願人 ピーチャム・グループ・ピーエルシー イギリス国、ミドルセッタクス州、ブレントフォード、グレートウエストロード、ピーチャムハウス(番地なし)

(10) 代理人 弁理士 秋沢 政光 外1名  
 最終頁に続く

明細書の添付(内容に変更なし)

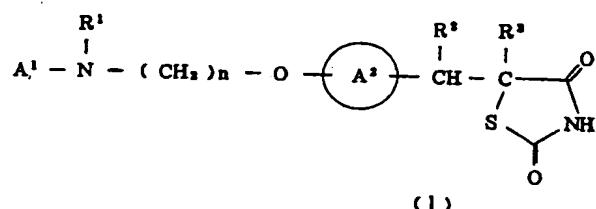
明細書

1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 式(1)



〔式中  $A^1$  は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

$R^1$  は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基(式中アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい)又は置換又は未置換のアリール基を表し；

$R^2$  及び  $R^3$  はそれぞれ水素を表すか又は  $R^2$  及び  $R^3$  は一緒になつて結合を表し；

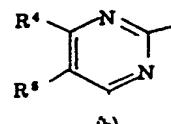
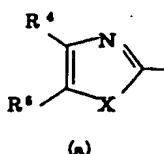
$A^2$  は合計で5個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

□は2~6の範囲の整数を表す】

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

(2)  $A^1$  は酸素、硫黄又は窒素から選ばれる4個以内のヘテロ原子を環に含む置換又は未置換の單環又は総合環の芳香族複素環式基を表す請求項目記載の化合物。

(3)  $A^1$  は式(a), (b)又は(c)

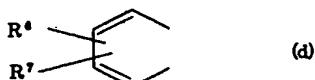


(式中 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれらが結合している炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成しあかも一緒になつて R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分において X は酸素又は硫黄を表す)

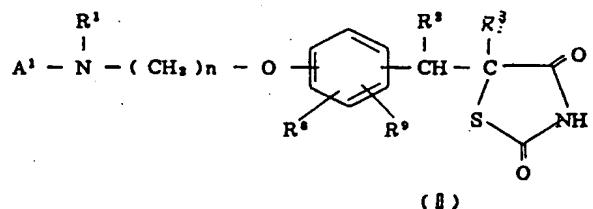
の部分を表す請求項 1 又は 2 記載の化合物。

(4) R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表す請求項 3 記載の化合物。

(5) R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は一緒になつて式(d)



(式中 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)



(式中 A<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 及び n は請求項 1 の式 (I) に関する規定した通りであり、R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> は請求項 7 の式(e)に関する規定した通りである)  
の請求項 1 記載の化合物又はその互変異性体及び／又はその製造上許容しうる塩及び／又はその製造上許容しうる衍生物和物。

00 n は 2 又は 3 の整数を表す請求項 1 ～ 9 の何れか一つの項記載の化合物。

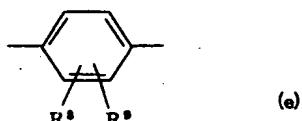
01 R<sup>1</sup> はメチル基を表す請求項 1 ～ 10 の何れか一つの項記載の化合物。

02 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベン

の部分を表す請求項 3 記載の化合物。

(6) R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> はともに水素を表す請求項 5 記載の化合物。

(7) A<sup>2</sup> は式 (e)



(式中 R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す請求項 1 ～ 6 の何れか一つの項記載の化合物。

(8) R<sup>6</sup> 及び R<sup>9</sup> はそれぞれ水素を表す請求項 7 記載の化合物。

(9) 式 (II)

ゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリミジニル) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4.5 - ジメチルチアゾリル) ) アミノ) エトキシ] ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
5 - (4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4.5 - ジメチルチアゾリル) ) アミノ) エトキシ] ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；

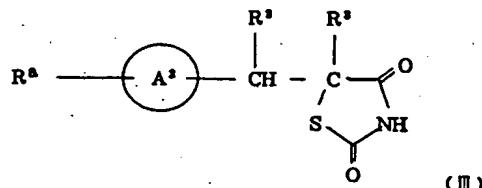
5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - [4 - (2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4.5 - ジメチルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4.5 - ジメチルオキサゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - [4 - (2 - (2 - ピリミジニルアミノ)エトキシ)ベンジル] - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - [4 - (2 - (2 - ピリミジニルアミノエトキシ)ベンジリデン] - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - (2 - (N - アセチル - N - (2 - ピリミジニル)アミノ)エトキシ)ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジル) -

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (5 - フエニルオキサゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジル] - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (5 - フエニルオキサゾリル)アミノ)エトキシ)ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；

2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [3 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [3 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2.4 - チアゾリジンジオン；及び  
 5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリジル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン) - 2.4 - チアゾリジンジオン；又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる衍生物。

## 03 (a)式 (III)



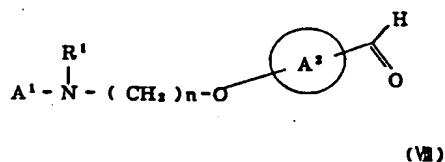
〔式中 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 及び A<sup>2</sup> は式(I)に関して規定した通りであり、そして R<sup>a</sup> は式(I)〕



〔式中 R<sup>1</sup>、A<sup>1</sup> 及び n は式(I)に関して規定した通りである〕

の部分に転化しうる部分である〕の化合物と R<sup>a</sup> 部分 (I) へ転化しうる適切な試薬とを反応させるか；又は

#### (b) 式(VII)



溶媒和物。

08 高血糖及び／又は高脂血の治療及び／又は予防に用いられる請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物。

09 高血糖及び／又は高脂血の治療及び／又は予防用の薬剤の製造のための請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物の用途。

#### 3. 発明の詳細を説明

##### 〔産業上の利用分野〕

本発明は或る置換チアゾリジンジオン誘導体、このような化合物の製法、このような化合物を含む製薬組成物及び医薬におけるこのような化合物及び組成物の用途に関する。

##### 〔従来の技術〕

ヨーロッパ特許公開第 0008203.0139421.  
0155845.0177353.0193256.0207581  
及び 0208420 号明細書は、チアゾリジンジオン

(式中 R<sup>1</sup>、A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup> 及び n は式(I)に関して規定した通りである)の化合物と 2,4-チアゾリジンジオンとを反応させるかの何れかを行い；次にもし必要ならば 1 種以上の下記の任意の工程：

(I) 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する工程；

(II) 式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を製造する工程

を行うことよりなる式(I)の化合物及び／又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を製造する方法。

04 請求項1記載の式(I)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる溶媒和物及びそれに対する製薬上許容しうる粗体を含む製薬組成物。

05 活性治療物質として用いられる請求項1記載の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる

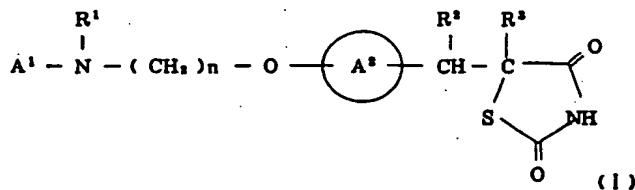
誘導体に関するそれは低血糖及び低脂血活性を有すると開示されている。ケム・ファーム・ブル。(Chem. Pharm. Bull.) 30 (10) 3580~3600 は、又低血糖及び低脂血活性を有する或るチアゾリジンジオン誘導体に関する。

##### 〔発明の概要〕

或る新規な置換チアゾリジンジオン誘導体が改善された血糖低下活性を示しそれ故高血糖の治療及び／又は予防に用いられる可能性がありさらにⅡ型糖尿病の治療に特に用いられることが驚くべきことに見い出された。

これらの化合物は又高脂血、高血圧、心血管疾患及び成る食事障害を含む他の疾患の治療及び／又は予防に用いられる可能性があることが示される。

従つて本発明は式(I)



【式中 A<sup>1</sup> は置換又は未置換の芳香族複素環式基を表し；

R<sup>1</sup> は水素原子、アルキル基、アシル基、アルアルキル基（式中アリール部分は置換されていても又は未置換でもよい）又は置換又は未置換のアリール基を表し；

R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> はそれぞれ水素を表すか又は R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は一緒になつて結合を表し；

A<sup>2</sup> は合計で 5 個以内の置換基を有するベンゼン環を表し；そして

n は 2 ~ 6 の範囲の整数を表す】

の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

適当な芳香族の複素環式基は酸素、硫黄又は窒

ている炭素原子と一緒になつてベンゼン環を形成ししかも一緒になつて R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> により示される各炭素原子は置換されていても又は未置換でもよく；そして式(a)の部分において X は酸素又は硫黄を表す）

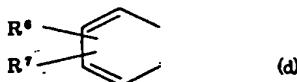
の部分を表す。

適切には A<sup>1</sup> は前述の式(a)の部分を表す。

適切には A<sup>1</sup> は前述の式(b)の部分を表す。

適切には A<sup>1</sup> は前述の式(c)の部分を表す。

一つの望ましい様相において R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は一緒になつて式(d)



（式中 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のサルキル又はアルコキシを表す）

の部分を表す。

適切には R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

素から選ばれた 4 個以内のヘテロ原子を各環に含む置換又は未置換の単環又は複合環の芳香族複素環式基を含む。

望ましい芳香族複素環式基は 4 ~ 7 個の環原子好ましくは 5 又は 6 個の環原子を有する置換又は未置換の単環の芳香族複素環式基を含む。

特に芳香族複素環式基は酸素、硫黄又は窒素から選ばれた 1, 2 又は 3 個のヘテロ原子特に 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む。

A<sup>1</sup> が 5 具芳香族複素環式基を表すときその適当な基はチアゾリル及びオキサゾリル特にオキサゾリルを含む。

A<sup>1</sup> が 6 具芳香族複素環式基を表すときその適当な基はピリジル又はピリミジニルを含む。

適当には R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ水素を表す。

好ましくは A<sup>1</sup> は式(a), (b) 又は(c)

（式中 R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基又は置換又は未置換のアリール基を表すか又は R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> がそれぞれ炭素原子に結合しているときには R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれらが結合し

望ましくは R<sup>4</sup> は水素を表す。望ましくは R<sup>5</sup> は水素を表す。

好ましくは R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はともに水素を表す。

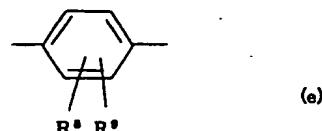
他の望ましい様相において R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、アルキル又は置換又は未置換のフェニル基を表しそしてさらに望ましくは R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して水素、アルキル又はフェニルを表す。

好ましくは式(a)の部分では R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は一緒になつて式(d)の部分を表す。

好ましくは式(b)又は(c)の部分では R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> はともに水素を表す。

部分 A<sup>2</sup> に関する適当な置換基はハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを含む。

望ましくは A<sup>2</sup> は式(e)



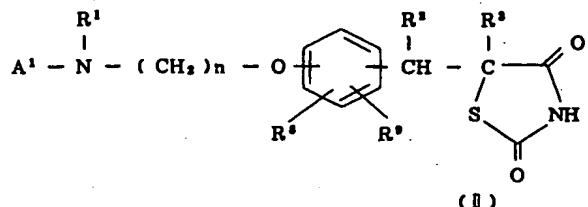
(式中 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、置換又は未置換のアルキル又はアルコキシを表す)

の部分を表す。

適当には R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルキル又はアルコキシを表す。

好ましくは R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ水素を表す。最もしくは X は酸素を表す。望ましくは X は硫黄を表す。

一つの好ましい様相において本発明は式(II)



(式中 A<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び n は式(I)に関して規定した通りでありそして R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は式(e)に関して規定した通りである)

の式(I)の範囲内に全部入る一群の化合物又はそ

して前記の 2 個の置換基により示されるアリール基の炭素原子はそれ自体置換されていても又は未置換でもよい)。

本明細書で用いられるとき用語「アリール」はハロゲン、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ又はアルキルカルボニル基から選ばれた 5 個以内好ましくは 3 個以内の基により任意に置換されていてもよいフェニル及びナフチルを含む。

本明細書で用いられるとき用語「ハロゲン」は弗素、塩素、臭素及び沃素；好ましくは塩素に関する。

本明細書で用いられるとき用語「アルキル」及び「アルコキシ」は 12 個以内の炭素原子を含む直鎖又は枝分れ鎖の炭素鎖を有する基に関する。

適当なアルキル基は C<sub>1</sub>～<sub>12</sub> アルキル基特に C<sub>1</sub>～<sub>6</sub> アルキル基例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、ローブチル、イソブチル

の互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる複雑和物を提供する。

適当には、ロは 2、3 又は 4 多くは 2 又は 3 そして特に 2 の整数を表す。

適当には R<sup>1</sup> は水素、アルキル、アシル特にアセチル又はベンジルを表す。

好ましくは R<sup>1</sup> はメチル基を表す。

前述の如く式(I)の化合物は数種の互変異性体の一つとして存在でき、そのすべては本発明に包含される。本発明は個々の異性体でも又は異性体の混合物でも、式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩（その任意の立体異性体を含む）のすべてを包含することとは理解されるだろう。

任意の複雑環式基について適当な置換基は以下の基よりなる群から選ばれた 4 個以内の置換基を含む。アルキル、アルコキシ、アリール及びハロゲン又はそれらが結合している炭素原子と一緒になつてある隣接する炭素原子上の任意の 2 個の置換基（アリール基好ましくはベンゼン環を形成し

又は第三級ブチル基である。

任意のアルキル基に関する適当な置換基は用語「アリール」に関して上述したものと含む。

適当な製薬上許容しうる塩はチアゾリジンジオン部分の塩そして適切ならばカルボキシ基の塩を含む。

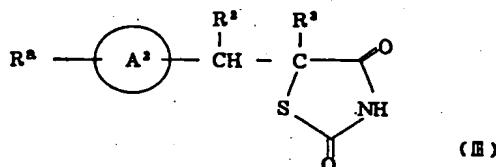
チアゾリジンジオン部分の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩等にアルカリ金属塩例えばリチウム、ナトリウム及びカリウム塩を含む。

カルボキシ基の適当な製薬上許容しうる塩は金属塩例えばアルミニウム、アルカリ金属塩例えばナトリウム又はカリウム、アルカリ土類金属塩例えばカルシウム又はマグネシウム及びアンモニウム又は置換アンモニウム塩例えば低級アルキルアミン例えばトリエチルアミン、ヒドロキシアルキルアミン例えば 2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、シクロアルキルアミン例えばビシクロヘキシルアミンとのもの、又はプロカイン、ジベンジルビペリジン、

N-ベンジル-β-フェネチルアミン、デヒドロアピエチルアミン、N,N'-ビスデヒドロアピエチルアミン、グルカミン、N-メチルグルカミン又はピリジン型例えばピリジン、コリジン又はキノリンの塩基とのものを含む。

適当な製薬上許容しうる溶媒和物は水和物を含む。

他の様相において本発明は又式(III)



[式中R<sup>a</sup>、R<sup>2</sup>及びA<sup>2</sup>は式(I)に関して規定した通りでありR<sup>a</sup>は式(I)]



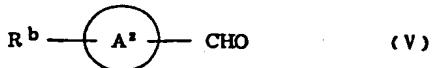
[式中R<sup>1</sup>、A<sup>1</sup>及びnは式(I)に関して規定した通りである]

の部分に転化できる部分である]

適当な脱離基R<sup>x</sup>はハロゲン原子好ましくは塩基又は奥素原子又はチオアルキル基例えばチオメチル基を含む。

式(III)の化合物と適切な試薬との間の反応は式(VII)の特別な化合物及び選ばれた試薬に適した条件下で行うことができ；従つて例えば式(III)（式中R<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-を表す）の化合物と式(V)の化合物との間の上述の反応は0～60℃の範囲の温度で任意の適切な溶媒例えばテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式(III)の化合物は式(V)



[式中A<sup>2</sup>は式(I)の化合物に関して規定した通りでありR<sup>b</sup>は部分R<sup>a</sup>又は部分R<sup>a</sup>に転化できる部分である]

の化合物から、式(V)の化合物と2,4-チアソリジンジオンとを反応させ；そして次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

の化合物とR<sup>a</sup>を該部分(I)に転化できる適切な試薬とを反応させ、次にもし必要ならば1種以上の下記の任意の工程：

(I)式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する工程；

(II)式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物

を行うことよりなる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる水和物を製造する方法を提供する。

適当にはR<sup>a</sup>はR<sup>1</sup>HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-（式中R<sup>1</sup>及びnは式(I)に関して規定した通りである）を表す。

適当にはR<sup>a</sup>がR<sup>1</sup>HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-のときR<sup>a</sup>を部分(I)へ転化できる適切な試薬は式(V)



[式中A<sup>1</sup>は式(I)に関して規定した通りでありR<sup>x</sup>は脱離基を表す]

の化合物である。

(I)式(III)（式中R<sup>a</sup>及びR<sup>2</sup>が一緒になつて結合を表す）の化合物を式(III)（式中R<sup>a</sup>及びR<sup>2</sup>はそれぞれ水素を表す）の化合物に還元する工程；

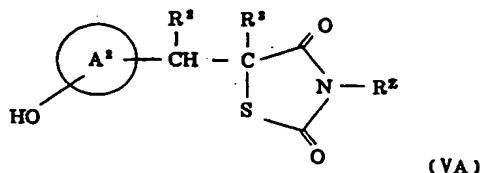
(II)部分R<sup>b</sup>を部分R<sup>a</sup>へ転化する工程を行ふことにより製造される。

式(V)の化合物と2,4-チアソリジンジオンとの間の反応はもち論式(V)の化合物の性質に適した条件下で行われ、一般に反応は溶媒例えばトルエン中で適当には高温度例えば溶媒の還流温度でそして好ましくは適当な触媒例えばビペリジニウムアセテート又はベンゾエートの存在下で行われる。望ましくは式(V)の化合物と2,4-チアソリジンジオンとの反応において反応中に生成する水は例えばディーン・アンド・スターク装置により反応混合物から除去される。

R<sup>a</sup>がR<sup>1</sup>HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-を表すときR<sup>b</sup>に関する適当な基はヒドロキシル基である。

部分R<sup>b</sup>は任意の適当な手段により部分R<sup>a</sup>に転換でき例えばR<sup>b</sup>がヒドロキシル基を表しR<sup>a</sup>

が  $R^1HN(CH_2)_n-O-$  を表すとき適切な転化は式 (VA)



(式中  $R^1$ ,  $R^2$  及び  $A^1$  は式 (I) に関して規定した通りであり  $R^3$  は水素又は窒素保護基である)  
の化合物を式 (VI)



(式中  $R^1$  及び  $n$  は式 (I) に関して規定した通りであり  $R^2$  は水素又は窒素保護基である)  
の化合物により適当なカップリング剤の存在下にカップリングし；そして次にもし必要ならば 1 種以上の下記の任意の工程：

(1) 式 (III) (式中  $R^1$  及び  $R^2$  は一緒になつて結合を表す) の化合物を式 (III) (式中  $R^1$  及び  $R^2$  はそれぞれ水素を表す) の化合物に還元する工程；

オノンと反応させ次にもし必要ならば任意の保護基を除去することである。

好ましくは  $R^{11}$  はベンジルオキシ基を表す。

式 (VII) の化合物及び 2,4 - チアゾリジンジオン間の反応の適当な条件すなは式 (V) の化合物及び 2,4 - チアゾリジンジオン間の反応に関して前述したものである。

式 (V), (VI) 及び (VII) の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同様な方法を用いて製造されるかの何れかである。

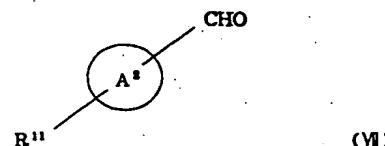
任意の前述の反応における適当な保護基は当業者が従来用いているものである。従つて例えば適当な窒素保護基はベンジル基又はベンジルオキシカルボニル基でありそして適当なヒドロキシル保護基はベンジル基である。

このような保護基の形成及び除去は保護される分子に適切な従来の方法である。従つて例えば  $R^1$  がベンジルオキシ基を表すときこのような基は式 (VII) (式中  $R^{11}$  はヒドロキシル基である) の適切

(II) 任意の窒素保護基を除去する工程  
を行うことにより行われる。

式 (VA) 及び (VI) の化合物間のカップリング反応の適当なカップリング剤はジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフエニルホスファインにより提供される。カップリング反応は低温度～中程度の温度で任意の適当な溶媒中で例えば 0 ～ 60 °C の範囲の温度でテトラヒドロフラン中で行うことができる。

式 (VA) の化合物の製造の一つの例は特別な式 (VII)

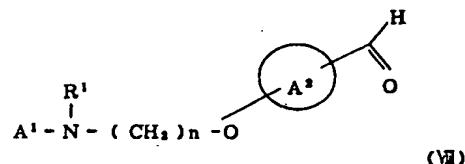


(式中  $A^1$  は式 (I) に関して規定した通りであり  $R^{11}$  はヒドロキシル基又は保護されたヒドロキシル基を表す)

の式 (V) 内に入る化合物を 2,4 - チアゾリジンジ

な化合物をベンジルハライド例えばベンジルプロミドにより処理し次に必要ならばベンジル基を温和なエーテル開裂試薬例えばトリメチルシリルヨウダイトを用いて好都合に除去することにより製造できる。

式 (I) の化合物又はその互変異性体及び／又はその製薬上許容しうる塩及び／又はその製薬上許容しうる溶媒和物又は式 (VII)



(式中  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$  及び  $n$  は式 (I) に関して規定した通りである)

の化合物と 2,4 - チアゾリジンジオンとを反応させ；次にもし必要ならば 1 種以上の下記の任意の工程：

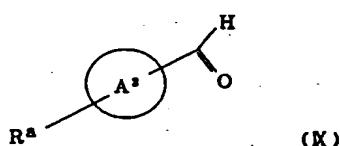
(1) 式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に転化する工程；

(II) 式(I)の化合物の製造上許容しうる塩及び/又はその製造上許容しうる溶媒和物を製造する工程

を行うことにより製造できる。

式(VII)及び2.4-チアゾリジンジオン間の反応は適当には式(V)の化合物及び2.4-チアゾリジンジオン間の反応に用いられるのと同様な条件下で行うことができる。

式(VII)の化合物は式(X)



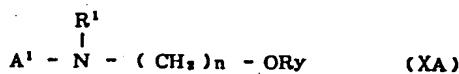
(式中 A² は式(I)に関して規定した通りであり R¹ は式(III)に関して規定した通りである)の化合物と R² を前記の部分(I)に転化できる適切な試薬とを反応させることにより製造される。

R² の適当な基は式(III)の化合物に関して前述したものと含む。従つて R² は前記の

る。

式(X)の化合物において R² はヒドロキシル基を表すことができる。

式(X)の化合物において R² がヒドロキシル基を表すとき特に適切な試薬は前述の式(X)の化合物又は式(XA)



(式中 A¹, R¹ 及び n は式(X)に関して規定した通りであり R⁹ はトシレート又はメシレート基を表す)

の化合物である。

式(X) (式中 R² はヒドロキシル基である)の化合物及び前述の式(X)の試薬間の反応は適当には非プロトン性溶媒例えばテトロヒドロフラン中で低温から中程度の温度例えば外界温度で好ましくはカップリング剤例えばトリフェニルホスフィン及びジエチルアソジカルボキシレートにより提供されるものの存在下で行うことができる。

式(X) (式中 R² はヒドロキシル基である)の

R¹HN-(CH₂)n-O-を表し従つて式(X)の適切な化合物は前記の式(N)の試薬と反応して式(W)の必要な化合物を提供することができる。

式(X)の化合物及び適切な試薬間の反応に関する適当な反応条件は前記の適切な試薬による化合物(III)の製造に関して前述したものと含むことができる。

好ましくは式(X)の化合物について R² は脱離基特に弗羅原子を表す。 R² が脱離基好ましくは弗羅原子を表すとき特別に適切な試薬は式(X)



(式中 R¹, A¹ 及び n は式(I)に関して規定した通りである)

の化合物である。

式(X)及び(X)の化合物間の反応は任意の適切な条件例えば溶媒例えばジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド中で高温度例えば 100 ~ 150 ℃ の範囲で適当には塩基例えば水素化ナトリウム又は炭酸カリウムの存在下で行うことができる。

化合物及び前述の式(XA)の試薬間の反応は非プロトン性溶媒例えばジメチルホルムアミド中で低温度から高温度例えば 50 ℃ ~ 120 ℃ の範囲で好ましくは塩基例えば水素化ナトリウムの存在下で行うことができる。

式(XA)の化合物は溶媒例えばビリジン中でトルヒライト又はメシルハライドの何れかとの反応により式(X)の対応する化合物から製造できる。

式(X)の化合物は周知の化合物であるか又は周知の化合物を製造するのに用いられるのと同じ方法により製造される化合物であり例えば 4-フルオロベンズアルデヒド及び 4-ヒドロキシベンズアルデヒドは周知の市販の化合物である。

式(X)の試薬は前述の式(N)の化合物と前述の式(V)の化合物とを反応させ次にもし必要ならば適切な従来の条件を用いて任意の窒素保護基を除去することにより製造できる。

式(N)及び(V)の化合物間の反応は任意の適切な条件例えば溶媒例えば非プロトン性溶媒例えばテトラヒドロフラン中で低温度から中程度の温度

例えば0～60℃の範囲の温度で行われる。

望ましくはR<sup>1</sup>が水素を表すとき反応は溶媒として式(VI)の化合物を用い低温度から高温度で適当には高温度例えば100～170℃の範囲で行われる。

式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に転化する方法は下記の転化を含む。

(a) 式(I)(式中R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になつて結合を表す)の化合物を式(I)(式中R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>がそれぞれ水素を表す)の化合物への還元する方法、及び

(b) 一つの基R<sup>1</sup>を他の基R<sup>1</sup>へ転化する方法。

式(I)の化合物の式(I)の他の化合物への転化は任意の適切な従来のやり方を用いて行うことができる。

前述の転化(a)の適当な還元方法は接触還元又は金属／溶媒還元系の使用を含む。

接触還元で用いられる適当な触媒は炭素上パラジウム触媒好ましくは木炭上10%パラジウム触媒であり還元は溶媒例えばジオキサン中で適当には

より保護されうることは理解されるだろう。

適切ならば式(I)の化合物の異性体及びその製薬上許容しうる塩は従来の化学的方法を用いて個々の異性体として製造できる。

前述のように本発明の化合物は有用な治療的性質を有するものとして示される。

従つて本発明は活性治療物質として用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

従つて本発明は高血糖の治療及び/又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

他の様相において本発明は又高脂血の治療及び/又は予防に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

前述したように本発明は又高血圧、心血管疾患

外界温度で行われる。

適当な金属／溶媒還元系はメタノール中のマグネシウムを含む。

式(III)(式中R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が一緒になつて結合を表す)の化合物の式(III)(式中R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ水素を表す)の化合物への前述の還元は式(I)の化合物の転化(b)において前述したのと同様な条件下で行うことができる。

前述の転化(b)において一つの基R<sup>1</sup>の他の基R<sup>1</sup>への適当な転化は基R<sup>1</sup>(水素を表す)の基R<sup>1</sup>(アシル基を表す)への転化を含む。

式(I)(式中R<sup>1</sup>は水素を表す)の化合物の式(I)(式中R<sup>1</sup>はアシルを表す)の化合物への転化は任意の適切な従来のアシル化法を用いて例えば式(I)の適切に保護された化合物をアシル化剤により処理することにより行うことができる。例えば無水酢酸は式(I)(式中R<sup>1</sup>はアセチルである)の化合物を製造するのに用いられる。

前述の転化(a)及び(b)において式(I)の化合物の任意の反応性基は必要ならば従来の化学的方法に

及び或る食事障害の治療に用いられる式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を提供する。

式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物はそれ自体投与されるか又は好ましくは製薬上許容しうる担体をも含む製薬上組成物として投与できる。

従つて本発明は又一般式(I)の化合物又はその互変異性体又はその製薬上許容しうる塩又はその製薬上許容しうる溶媒和物及びそれに対する製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

本明細書で用いるとき用語「製薬上許容しうる」とはヒト及び動物の両方の用途のための化合物、組成物及び成分を包含し例えば用語「製薬上許容しうる塩」は動物薬として許容しうる塩を含む。

組成物はもし所望ならば使用のための手書き又は印刷された能書きを付したパックの形である。

通常、本発明の製薬組成物は経口投与用に適合

されようが他の経路例えば注射及び経皮吸収による投与用の組成物も又考えられる。

経口投与用の特に適した組成物は単位投与の形例えば錠剤及びカプセルである。他の固定した単位投与の形例えばパックで提供される粉末も又用いられる。

従来の製薬上の実地に従つて粗体は希釈剤、充填剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、香味料又は他の従来の添加物を含むことができる。

代表的な粗体は例えば微結晶セルロース、澱粉、ナトリウム澱粉グリコラート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルポリピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムラクリルサルフェート又は砂糖を含む。

最も適当には組成物は単位の投与の形で処方されよう。このような単位投与物は通常、0.1～1000 mgさらに通常0.5～500 mgさらに特に0.1～250 mgの範囲の量の活性成分を含むだろう。

本発明は又ヒト又はヒト以外の哺乳動物における高血糖の治療及び/又は予防の方法を提供し、

投与物で摂取されて70kgの成人に対する1日当たりの全投与量は一般に0.1～6000 mgさらに普通には約1～1500 mgの範囲であろう。

高血糖のヒト以外の哺乳動物特にイヌの治療及び/又は予防において活性成分は経口で通常1日1～2回でそして約0.025 mg/kg～25 mg/kg例えば0.1 mg/kg～20 mg/kgの範囲の量で投与できる。同様な投与のやり方はヒト以外の哺乳動物の治療及び/又は予防に適している。

高血圧、心血管疾患及び食事障害の治療用の投与のやり方は一般に高血糖に関して前述したものであろう。

他の態様において本発明は高血糖の治療及び/又は予防用の薬剤を製造するための式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。  
高血糖の治療及び/又は予防用の薬剤の製造のための式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。

本発明は又高血圧、高血圧、心血管疾患又は或る食事障害の治療及び/又は予防用の薬剤の製造のための式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製

それはその必要がある高血糖のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の一般式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することとなる。

本発明はさらにヒト又はヒト以外の哺乳動物における高脂血の治療法を提供し、それはその必要がある高脂血のヒト又はヒト以外の哺乳動物に有効且非毒性の量の式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物を投与することとなる。

好都合には活性成分は前述の製薬組成物として投与されそしてそれは本発明の特別な態様を形成する。

高血糖のヒトの治療及び/又は予防及び/又は高脂血のヒトの治療及び/又は予防において一般式(I)の化合物又はその互変異性体及び/又はその製薬上許容しうる塩及び/又はその製薬上許容しうる溶媒和物は1日当たり1～6回前述のような

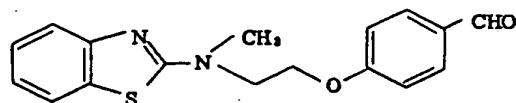
製薬上許容しうる溶媒和物の用途を提供する。

#### 【実施例】

下記の参考例及び実施例は本発明を説明するがそれを決して制限するものではない。

#### 参考例1

4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



無水炭酸カリウム(2g)を含むジメチルスルホキシド(50ml)中の4-フルオロベンズアルデヒド(1.5g)及び2-[N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ]エタノール(2.4g)の混合物を24時間100℃で搅拌した。混合物を室温に冷却し水(300ml)に加えた。水溶液をジエチルエーテル(2×300ml)により抽出した。有機抽出物を塩水(1×300ml)により洗い乾燥

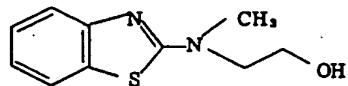
(MgSO<sub>4</sub>) し沪過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中 1% メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後ワックス状の固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 6.8 - 7.8 (8H, コンプレックス); 9.8 (1H, s).

## 参考例 2

## 2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾチアゾリル) アミノ]エタノール



2 - クロロベンゾチアゾール (8.5 g) 及び 2 - メチルアミノエタノール (20 mL) の混合物を 18 時間シールしたガラス張りのステンレス鋼反応器中で加圧下 120 °C で加熱した。冷却後油を水 (100 mL) に加えジクロロメタン (2 × 100 mL) により抽出し有機抽出物を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し沪過

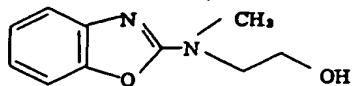
ジエチルアゾジカルボキシレート (9.0 g) の溶液を滴下した。溶液を室温で 1 晚搅拌し次に溶媒を減圧下除去した。残渣をジエチルエーテル (300 mL) に溶解し沪過しエーテル溶液を希水酸化ナトリウム溶液 (200 mL)、飽和塩水 (200 mL) により洗い乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し沪過し溶媒を蒸発させた。表題化合物 (mp 97 ~ 98 °C) をジクロロメタンにより溶離するシリカゲルのクロマトグラフィ後得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.30 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.30 (2H, t); 6.80 - 7.85 (8H, コンプレックス); 9.85 (1H, s).

## 参考例 4

## 2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ]エタノール



乾燥テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 2 -

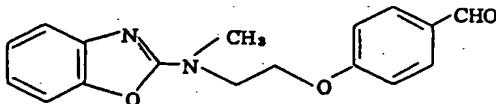
じ蒸発乾固した。ジクロロメタン中 2  $\frac{1}{2}$ % メタノール中のシリカゲルのクロマトグラフィに残存油をかけてさらに精製することなく参考例 1 に用いた表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.15 (3H, s); 3.4 - 4.0 (4H, m); 4.7 (1H, プロト s, D<sub>2</sub>O との交換); 6.8 - 7.6 (4H, コンプレックス).

## 参考例 3

## 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



乾燥テトラヒドロフラン (150 mL) 中の 2 - [N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル) アミノ]エタノール (9.6 g)、トリフェニルホスファイン (13.1 g) 及び 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g) の溶液に室温で搅拌しつつ窒素の雰囲気下乾燥テトラヒドロフラン (30 mL) 中の

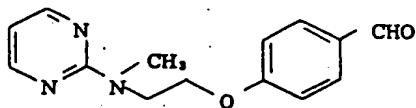
ベンゾキサゾール (15.4 g) の溶液を大気中の水分から保護ししかも搅拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン (100 mL) 中の 2 - メチルアミノエタノール (15.0 g) の氷冷溶液に滴下した。混合物を 1 時間 0 °C で搅拌し放置して室温に加温しそしてさらに 2 時間搅拌した。溶媒を減圧下除去し生成物を酢酸エチル (200 mL) に溶解し塩水 (2 × 150 mL) により洗つた。有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し沪過し溶媒を蒸発した。ジクロロメタン中のシリカゲルのクロマトグラフィに残渣をかけて表題化合物 (mp 62 ~ 3 °C) が得られそれをさらに精製することなく参考例 3 に用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.12 (3H, s); 3.4 - 4.0 (4H, m); 4.7 (1H, s, D<sub>2</sub>O と交換); 6.8 - 7.4 (4H, コンプレックス).

## 参考例 5

## 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリミジン-2-yl)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

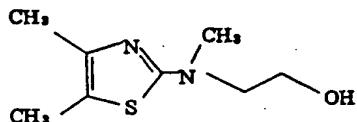


無水炭酸カリウム(15g)を含む乾燥ジメチルスルホキシド(50mL)中の4-フルオロベンズアルデヒド(12mL)及び2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)アミノ]エタノール(10.05g)の混合物を6時間120℃で搅拌した。混合物を室温に冷却し水(200mL)に加えた。水溶液を酢酸エチル(2×300mL)により抽出し有機抽出物を塩水により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し蒸発させた。表題化合物をジクロロメタン中2%メタノール中のシリカゲルクロマトグラフィ後に油として得た。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.3(3H,s); 3.8-4.4(4H,コンプレックス); 6.5(1H,t); 7.0(2H,d); 7.8(2H,d); 8.3(2H,d); 9.9(1H,s).

## 参考例6

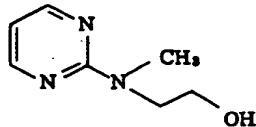
2-[N-メチル-N-(2-ピリミジニル)ア

ピリジン(100mL)中の2-クロロ-4,5-ジメチルチアゾール(13.2g)及び2-メチルアミノエタノール(40mL)の溶液を20時間還流下煮沸した。冷却後油を水(300mL)に加え酢酸エチル(3×200mL)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×200mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固して表題化合物が得られそれをさらに精製することなく参考例14で用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.15(3H,s); 2.20(3H,s); 3.1(3H,s); 3.4-3.9(4H,m); 5.25(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oと交換).

## 参考例8

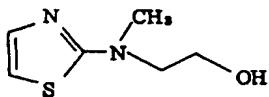
2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノールミノ】エタノール

乾燥テトラヒドロフラン(100mL)中の2-クロロピリミジン(10g)及び2-メチルアミノエタノールの混合物を3時間還流下煮沸した。溶液を冷却し水(200mL)を加え混合物をジクロロメタンにより抽出し有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固した。残存した油をさらに精製することなく参考例5で用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.2(3H,s); 3.5-3.9(4H,m); 4.6(1H,s,D<sub>2</sub>Oと交換); 6.4(1H,t); 8.2(2H,d).

## 参考例7

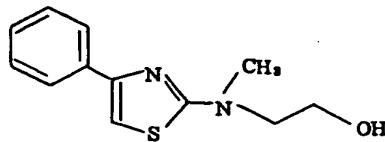
2-[N-メチル-N-(2-[4,5-ジメチルチアゾリル]アミノ]エタノール

表題化合物を参考例7に記載されたそれと同様なやり方により2-プロモチアゾール(15g)及び2-メチルアミノエタノール(45mL)から油として得た。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.1(3H,s); 3.4-3.9(4H,m); 4.8(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oとの交換); 6.4(1H,d); 7.0(1H,d).

## 参考例9

2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール

表題化合物を参考例7に記載されたのと同様なやり方により2-クロロ-4-フェニルチアゾー

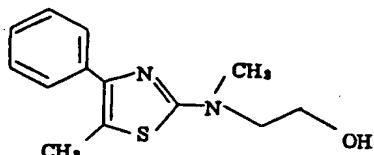
~(13.5g)及び2-メチルアミノエタノール(40mL)から油として製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.15(3H,s); 3.6~4.0(4H,m); 4.6(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oと交換); 6.7(1H,s); 7.2~7.9(5H,コンプレックス)。

## 参考例10

## 2-[N-メチル-N-(2-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ]エタノール

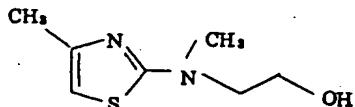


表題化合物を参考例7に記載したのと同様なやり方により2-クロロ-4-フェニル-5-メチルチアゾール(18.9g)及び2-メチルアミノエタノール(50mL)から油として製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.38(3H,s); 3.0(3H,s); 3.45~3.85(4H,m)

## 2-[N-メチル-N-(2-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール



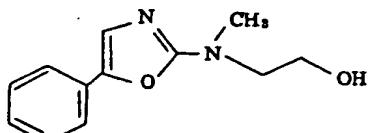
表題化合物を参考例7に記載したのと同様なやり方により製造しそしてさらに精製することなく次の段階に用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.25(3H,s); 3.1(3H,s); 3.55~3.95(4H,m); 4.9(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oと交換); 6.1(1H,s)。

## 参考例13

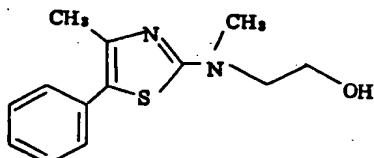
## 2-[N-メチル-N-(2-(5-フェニルオキサゾリル)アミノ]エタノール



5.1(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oと交換); 7.1~7.7(5H,コンプレックス)。

## 参考例11

## 2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール



表題化合物を参考例7に記載したのと同様なやり方により2-クロロ-4-フェニル-5-メチルチアゾール(14.8g)及び2-メチルアミノエタノール(40mL)から油として得た。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.35(3H,s); 3.1(3H,s); 3.5~4.0(4H,m); 5.1(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oと交換); 7.1~7.5(5H,コンプレックス)。

## 参考例12

## 2-[N-メチル-N-(2-(4-メチルチア

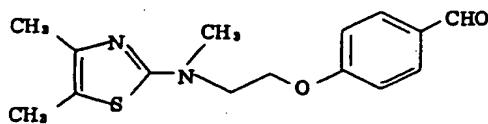
2-クロロ-5-フェニルオキサゾール(8.3g)及び2-メチルアミノエタノール(30mL)の溶液を10分間50℃で搅拌した。冷却後油を水(250mL)に加え酢酸エチル(2×150mL)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×100mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固して表題化合物(mp 73~75℃)を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.2(3H,s); 3.6(2H,t); 3.85(2H,t); 3.9(1H,ブロードs,D<sub>2</sub>Oとの交換); 7.0(1H,s); 7.2~7.55(5H,コンプレックス)。

## 参考例14

## 4-[2-(N-メチル-N-(2-(4,5-ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

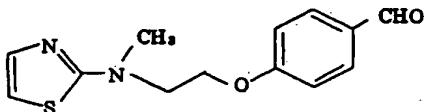


表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-ジメチルチアゾリル)アミノ)エタノール(13.2g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(23.1g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.15(3H,s); 2.2(3H,s); 3.18(3H,s); 3.8(2H,t); 4.3(2H,t); 7.0(2H,d); 7.8(2H,d); 9.9(1H,s).

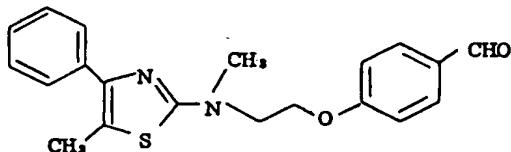
## 参考例15

4-[2-(N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-チアゾリル)アミノ]エタノール(10.7g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(15.9g)から製造した。

6.7(1H,s); 6.95-7.9(9H,コンプレックス); 9.9(1H,s).

## 参考例17

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニル-5-メチルチアゾリル)アミノ]エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(9.8g)から製造した。

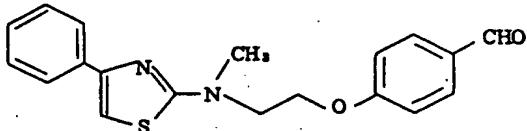
<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.35(3H,s); 3.1(3H,s); 3.8(2H,t); 4.2(2H,t); 6.85-7.8(9H,コンプレックス); 9.85(1H,s).

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.15(3H,s); 3.9(2H,t); 4.4(2H,t); 6.5(1H,d); 7.0(2H,d); 7.15(1H,d); 7.8(2H,d); 9.9(1H,s).

## 参考例18

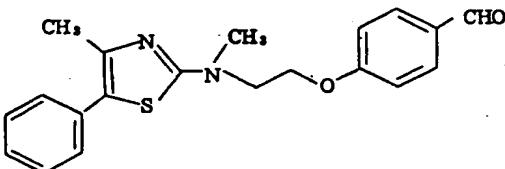
4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

表題化合物を参考例5に記載したのと同様な方法により2-[N-メチル-N-(2-(4-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール(16.1g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(17.4g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

3.2(3H,s); 3.95(2H,t); 4.3(2H,t);

## 参考例18

4-[2-(N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

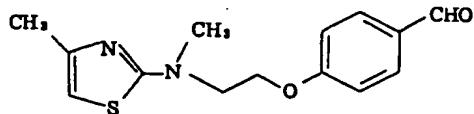
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-メチル-5-フェニルチアゾリル)アミノ]エタノール(13g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(13g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.36(3H,s); 3.2(3H,s); 3.9(2H,t); 4.35(2H,t); 7.05(2H,d); 7.2-7.5(5H,コンプレックス); 7.85(2H,d); 9.95(1H,s).

## 参考例19

4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ( 4 - メチルアソリル ) ) アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド



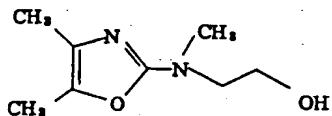
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(4-メチルアソリル)アミノ)エタノール(12g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(14.3g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

2.25(3H,s); 3.2(3H,s); 3.9(2H,t); 4.3(2H,t); 6.1(1H,s); 7.05(2H,d); 7.85(2H,d); 9.95(1H,s).

参考例20

4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 5 - フエニルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベン



2-クロロ-4,5-ジメチルオキサゾール(5g)及び2-メチルアミノエタノール(15mL)の溶液を40分間120℃で攪拌した。冷却後油を水(200mL)に加えジクロロメタン(3×200mL)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×100mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固してワックス状の固体として表題化合物が得られ、それを精製することなく参考例22で用いた。

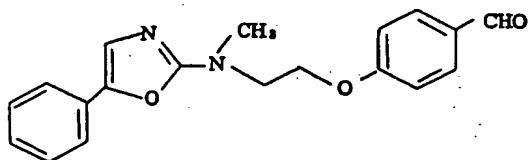
<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

1.95(3H,s); 2.10(3H,s); 3.05(3H,s); 3.5(2H,t); 3.8(2H,t); 4.4(1H,ブロードs, D<sub>2</sub>Oと交換).

参考例22

4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4,5 - ジメチルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド

メアルデヒド



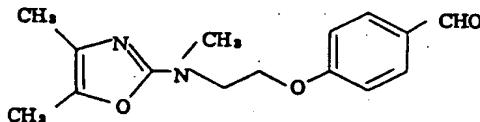
表題化合物を参考例5に記載したのと同様なやり方により2-[N-メチル-N-(2-(5-フエニルオキサゾリル)アミノ)エタノール(9.3g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(7.9g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.25(3H,s); 3.85(2H,t); 4.3(2H,t); 6.95-7.6(8H,コンプレックス); 7.8(2H,d); 9.9(1H,s).

参考例21

2 - [ N - メチル - N - [ 2 - ( 4,5 - ジメチルオキサゾリル ) ] アミノ ] エタノール



窒素の雰囲気下のDMF(60mL)中の2-[N-メチル-N-[2-(4,5-ジメチルオキサゾリル)アミノ]エタノール(2.7g)の搅拌した溶液に水素化ナトリウム(0.7g;油中の60%分散物)を一部ずつ加えた。激しい反応が鎮まつた後IC4-フルオロベンズアルデヒド(2.9g)を加え混合物を16時間80℃に加熱した。冷却後混合物を水(400mL)に加えた。水溶液をジエチルエーテル(3×250mL)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×100mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固した。表題化合物をジクロロメタン中1%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィにより油として得た。

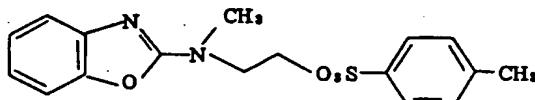
<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

1.95(3H,s); 2.15(3H,s); 3.15(3H,s); 3.8(2H,t); 4.25(2H,t); 7.0(2H,d);

7.9 (2H, d); 10.0 (1H, s).

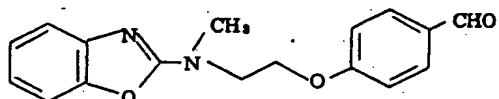
## 参考例 23

2 - (N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノ)エタノール 4 - トルエンスルホニルエステル



4 - トルエンスルホニルクロリド (19.0 g) を室温で乾燥ビリジン (100 ml) 中の N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノエタノール (19.2 g) の溶液に部分的に加えた。混合物を3時間室温で搅拌し水 (500 ml) に加えそしてジクロロメタン (3 × 250 ml) により抽出した。合わせた抽出物を2M塩酸 (3 × 250 ml)、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (250 ml) 及び塩水 (250 ml) により洗い乾燥 ( $MgSO_4$ ) し沪過し蒸発させた。表題化合物をエタノールによる結晶後純品なものとして得た。mp 119 ~ 121 °C。

## [ジメチルアミノ]エトキシ]ベンズアルデヒド



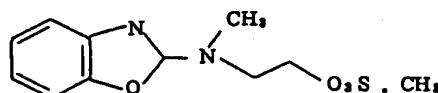
乾燥ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (7.32 g) の溶液に窒素下室温で搅拌しつつ水素化ナトリウム (60 % 2.4 g) に一部ずつ加えた。気体の発生が止つたとき乾燥ジメチルホルムアミド中の2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)エタノール 4 - トルエンスルホニルエステル (17.3 g) の溶液を滴下した。混合物を80 °Cに加熱し1晩この温度で搅拌した。冷却後溶液を氷冷した水 (1 l) に注ぎ酢酸エチル (3 × 500 ml) により抽出し合わせた抽出物を水酸化ナトリウム溶液 (2M; 500 ml) 及び塩水 (500 ml) により洗い乾燥 ( $MgSO_4$ ) し沪過し蒸発させた。表題化合物 (mp 96 ~ 98 °C) をエタノールによる結晶後純品として得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

2.25 (3H, s); 3.05 (3H, s); 3.75 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.0 - 7.4 (6H, コンプレックス); 7.70 (2H, d).

## 参考例 24

2 - (N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノ)エタノールメタンスルホニルエス



表題化合物 (mp 97 ~ 8°C) を参考例 23 で用いたのと同様なやり方により N - (2 - ベンゾキサゾリル) - N - メチルアミノエタノール (19.2 g) 及びメタンスルホニルクロリド (11.5 g) から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

2.90 (3H, s); 3.25 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.5 (2H, t); 6.90 - 7.4 (4H, コンプレックス).

## 参考例 25

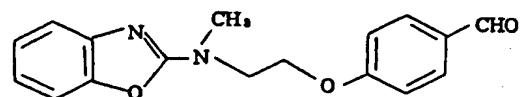
4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサ

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.25 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.40 (2H, t); 6.90 - 7.40 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 9.90 (1H, s).

## 参考例 26

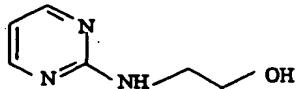
4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサ



表題化合物を参考例 25 に記載したのと同様なやり方で 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (1.22 g) 及び 2 - (N - メチル - N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)エタノールメタンスルホニルエステル (2.7 g) から製造した。

## 参考例 27

2 - (2 - ピリミジニルアミノ)エタノール



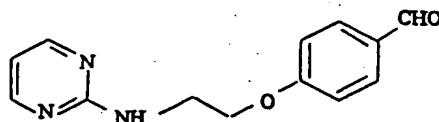
2-クロロピリミジン(5g)及びエタノールアミン(15mL)を140℃で2時間搅拌した。冷却後混合物を水(200mL)に加え16時間酢酸エチル(500mL)により逐漸的に抽出した。有機抽出物を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固した。表題化合物がジクロロメタン中3%メタノール中のシリカゲルのクロマトグラフィ後固体(mp 66℃)として得られた。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>):

3.55(2H, コンプレックス); 3.8(2H, t); 4.3(1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oと交換); 6.1(1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oと交換); 6.55(1H, t); 8.3(2H, d),

参考例 28

4-[2-(2-ピリミジニルアミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



水素化ナトリウム(1.2g; 油中60%分散物)を窒素の雰囲気下DMF(140mL)中の2-(2-ピリミジニルアミノ)エタノール(4g)の搅拌した溶液に一部ずつ加えた。激しい反応が續つた後に4-フルオロベンズアルデヒド(5.35g)を加え溶液を20時間80℃に加熱した。冷却後混合物を水(500mL)に加えジエチルエーテル(3×300mL)により抽出した。有機抽出物を塩水(2×200mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発乾固した。ジクロロメタン中2%メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィにより表題化合物が得られそれを精製することなく次の工程に用いた。

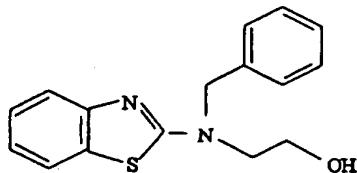
<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>):

3.8(2H, コンプレックス); 4.2(2H, t); 5.7(1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換); 6.5(1H, t); 7.0(2H,

d); 7.8(2H, d); 8.3(2H, d); 9.9(1H, s).

参考例 29

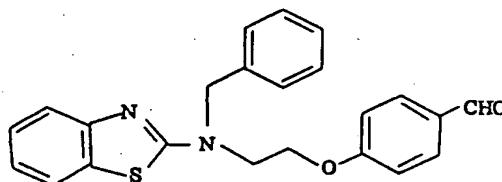
2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール



2-クロロベンゾチアゾール(13g)及び2-(ベンジルアミノ)エタノール(29g)を20時間120℃で密封容器でともに加熱した。冷却後反応混合物を酢酸エチル(200mL)に溶解し溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3×100mL)、水(3×100mL)及び塩水(100mL)により洗い無水硫酸マグネシウムにより乾燥し蒸発させて表題化合物(mp 95~96℃; ジクロロメタン/ヘキサン)を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>):

3.8(4H, m); 4.5(1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換);



表題化合物を参考例22に記載したのと同様なり方により2-(N-(2-ベンゾチアゾリル)-N-ベンジルアミノ)エタノール(8.25g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(3.6g)から製造した。

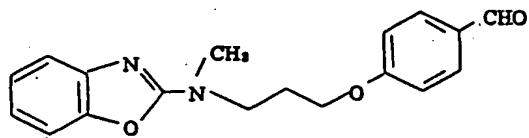
<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>):

4.0(2H, t); 4.4(2H, t); 4.9(2H, s); 6.9~8.0(13H, コンプレックス); 10.0(1H, s).

参考例 31

4-[3-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド

ゾリル) - アミノ) プロポキシ] ベンズアルデヒド



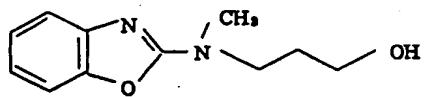
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により3-[N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ]プロパン-1-オール(7.5g)及び4-フルオロベンズアルデヒド(6.78g)から製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

2.0-2.4(2H, コンプレックス); 3.2(3H, s); 3.75(2H, t); 4.2(2H, t); 6.8-7.5(6H, コンプレックス); 7.8(2H, d); 9.9(1H, s).

参考例 32

3-[N-(2-ベンゾキサゾリル)-N-メチル)アミノ]プロパン-1-オール



乾燥テトラヒドロフラン(50mL)中の2-クロロベンゾキサゾール(15.36g)を室温で攪拌しつつ乾燥テトラヒドロフラン(130mL)中の3-N-メチルアミノプロパン-1-オール(9.8g)及びトリエチルアミン(20.2g)の混合物に滴下した。1晩室温で攪拌後溶媒を蒸発させた。残渣をジクロロメタン(150mL)に溶解し水(3×100mL)、塩水(150mL)により洗い乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し沪過し蒸発させた。表題化合物がジクロロメタン中2.5~3%メタノールのシリカガルのクロマトグラフィ後油として得られた。

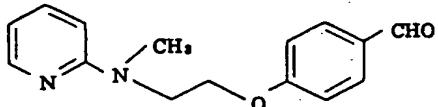
<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

1.8-2.1(2H, コンプレックス); 3.2(3H, s); 3.5-3.85(4H, コンプレックス); 4.3(1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換); 6.8-7.5(4H, コンプレックス).

参考例 33

4-[2-(N-メチル-N-(2-ビリジル)

アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒド



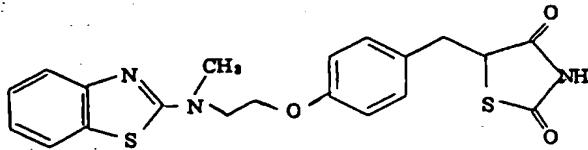
表題化合物を参考例22に記載したのと同様なやり方により2-(N-メチル-N-(2-ビリジル)アミノ)エタノール(8.9g)及び4-フルオロベンズアルデヒドから製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ(CDCl<sub>3</sub>)

3.2(3H, s); 3.8(2H, t); 4.2(2H, t); 6.4(2H, t); 6.9(2H, d); 7.3(1H, コンプレックス); 7.75(2H, d); 8.15(1H, d); 9.9(1H, s).

実施例 1

5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン



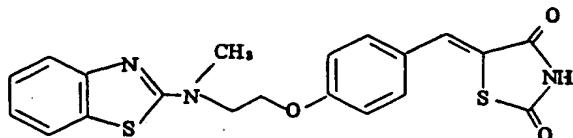
乾燥1,4-ジオキサン(70mL)中の5-[4-[2-(N-メチル-N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン]-2,4-チアゾリジンジオン(2g)を、水素の吸収が止むまで外界温度及び大気圧下で木炭(3g)上の10%パラジウムの存在下水素の下で還元した。溶液を珪藻土を通して沪過しフィルターパッドをジオキサンにより充分に洗い合わせた沪液を真空下蒸発乾固した。表題化合物(mp 167~8°C)がメタノールによる結晶後得られた。

<sup>1</sup>H NMR δ(DMSO-d<sub>6</sub>)

2.9-3.4(2H, コンプレックス); 3.25(3H, s); 3.9(2H, コンプレックス); 4.25(2H, コンプレックス); 4.8(1H, コンプレックス); 6.8-7.75(8H, コンプレックス); 12.0(1H, s, D<sub>2</sub>Oとの交換).

## 実施例 2

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



触媒量のビペリジニウムアセテートを含むトルエン (100 ml) 中の 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド (1.9 g) 及び 2,4 - チアゾリジンジオン (0.8 g) の溶液を 2 時間ディーン・アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合物を冷却し沪過し沪過した固体を乾燥して表題化合物 (mp 219°C) を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

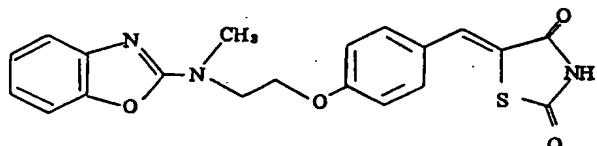
3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t);  
6.8 - 7.7 (10H, コンプレックス)。

## 実施例 3

3.95 (2H, コンプレックス); 4.25 (2H, コンプレックス); 4.5 (1H, コンプレックス); 6.8 - 7.3 (8H, コンプレックス)。

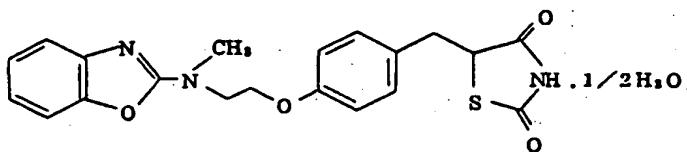
## 実施例 4

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



触媒量のビペリジニウムアセテートを含むトルエン (100 ml) 中の 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド (1.6 g) 及び 2,4 - チアゾリジンジオン (0.63 g) の溶液を 2 時間ディーン・アンド・スターク装置中で還流下煮沸した。混合物を冷却し沪過して表題化合物 (mp 227~9°C) を得た。

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル ) - 2,4 - チアゾリジンジオン半水和物



乾燥 1,4 - ジオキサン (80 ml) 中の 5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.5 g) を、水素の吸収が止むまで外界温度及び大気圧下木炭 (2 g) 上の 10% パラジウムの存在下水素の下還元した。溶液を珪藻土を通して沪過しフィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い合わせた沪液を真空中で蒸発乾固した。表題化合物 (mp 147~9°C) をメタノールによる結晶後得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)

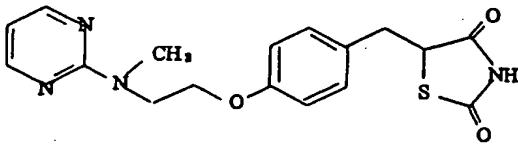
3.1 - 3.5 (2H, コンプレックス); 3.3 (3H, s);

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.20 (3H, s); 3.90 (2H, t); 4.30 (2H, t);  
6.9 - 7.75 (10H, コンプレックス)。

## 実施例 5

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジニル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



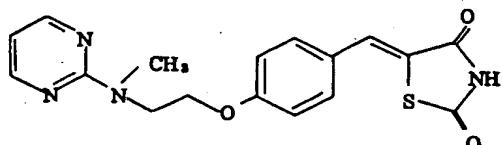
乾燥 1,4 - ジオキサン (150 ml) 中の 5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジニル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン (2.4 g) を、水素の吸収が止むまで木炭 (3 g) 上 10% パラジウムの存在下水素により還元した。溶液を珪藻土を通して沪過しフィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い合わせた沪液を真空中で蒸発乾固した。表題化合物

(mp 150~51°C) がメタノールによる結晶後得られた。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.9~3.4 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.9 (2H, コンプレックス); 4.2 (2H, コンプレックス); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 8.4 (2H, d); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 6

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン

触媒量のビペリジニウムアセテートを含むトルエン (100 ml) 中の 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - ピリミジニル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン (1.6 g) をメタノール (50 ml) 及びジオキサン (50 ml) の混合物に溶解した。マグネシウムの削りくず (1.5 g) を加え溶液を沸騰が観察されなくなるまで搅拌した。混合物を水 (300 ml) に加え酸性 (2 M HCl) にして溶液として中和し (飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液)、沪過し乾燥した。固体をジオキサン (100 ml) に溶解しシリカ (20 g) に吸着させ、要題化合物がジクロロメタン中 5% ジオキサンのシリカゲルのクロマトグラフィ後得られた。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.05 (3H, s); 2.15 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.0~3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 (2H, d); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 8

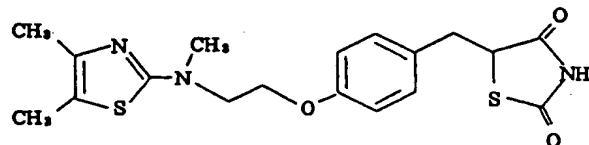
5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4,5 -ジメチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン

メアルデヒド (1.7 g) 及び 2,4 - チアゾリジオン (0.7 g) の溶液を 2 時間ディーン・アンド・スターク装置で還流下煮沸した。混合物を冷却し沪過して要題化合物 (mp 189~90°C) を得た。

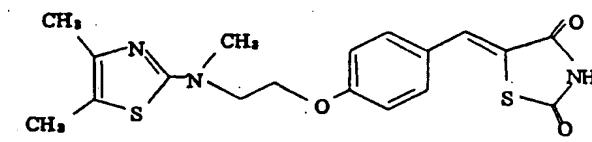
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O)

3.2 (3H, s); 3.7~4.4 (4H, コンプレックス); 6.6 (1H, t); 7.1 (2H, d); 7.5 (2H, d); 7.7 (1H, s); 8.4 (2H, d)。

## 実施例 7

5 - (4 - [(2 - (N - メチル - N - (2 - (4,5 - ヒドロチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン

5 - (4 - [(2 - (N - メチル - N - (2 - (4,5 - ヒドロチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン

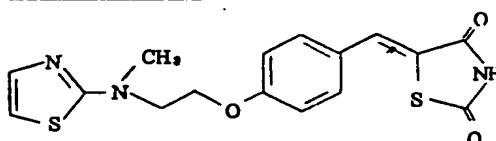


要題化合物 (mp 175°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.0 (3H, s); 2.1 (3H, s); 3.0 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.25 (2H, t); 7.1 (2H, d); 7.55 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 9

5 - (4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル) - 2,4 - チアゾリジンジオン

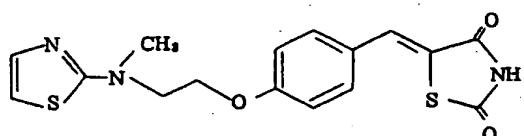
表題化合物 (mp 186 °C; MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.1 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7 - 7.3 (6H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 10

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - チアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン



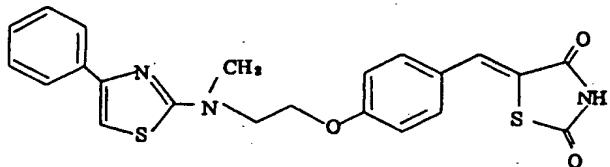
表題化合物 (mp 212°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.1 (3H, s); 3.85 (2H, t); 4.3 (2H, t); 3.9 (2H, t); 4.25 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.1 - 7.45 (6H, コンプレックス); 7.85 (2H, d); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 12

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 134°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方で 4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンズアルデヒドから製造した。

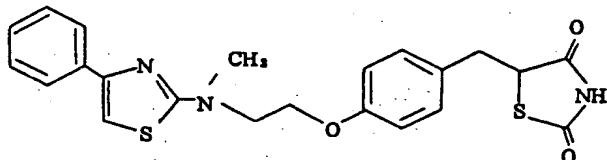
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.2 (3H, s); 3.9 (2H, t); 4.35 (2H, t); 7.1 - 7.95 (11H, コンプレックス); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

6.75 (1H, d); 7.1 - 7.3 (3H, コンプレックス); 7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 11

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - (2 - (4 - フエニルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジリデン] - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.6g) から泡 (mp 62~65°C) として得た。

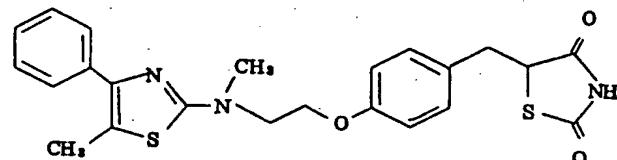
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.15 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス);

- ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 13

5 - [4 - [2 - (N - メチル - N - [2 - (4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル)アミノ)エトキシ]ベンジル] - 2,4 - チアゾリジンジオン



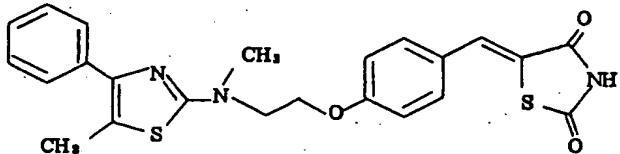
泡 (mp 60~62°C) として得られる表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様なやり方で製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

2.35 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス); 3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.9 (2H, d); 7.2 (2H, d); 7.25 - 7.5 (3H, コンプレックス); 7.65 (2H, d); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 14

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 4 に記載したのと同様な方法により 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - フエニル - 5 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒドから製造し、精製することなく実施例 13 で用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

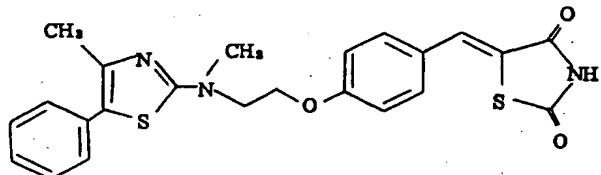
2.4 (3H, s) ; 3.1 (3H, s) ; 3.8 (2H, t) ; 4.35 (2H, t) ; 7.1 - 7.75 (10H, コンプレックス) ; 1.20 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 15

ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 16

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオン

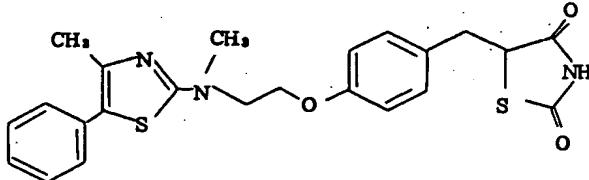


表題化合物を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒドから製造しそして精製することなく実施例 15 で用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.3 (3H, s) ; 3.1 (3H, s) ; 3.85 (2H, t) ; 4.35 (2H, t) ; 7.15 - 7.75 (10H, コンプレックス) ;

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジル ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 174°C : MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチル - 5 - フエニルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

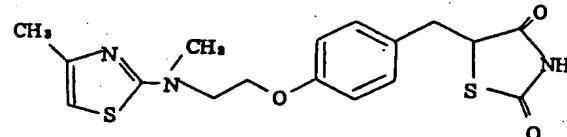
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.3 (3H, s) ; 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス) ; 3.15 (3H, s) ; 3.85 (2H, t) ; 4.25 (2H, t) ; 4.85 (1H, コンプレックス) ; 6.95 (2H, d) ; 7.2 (2H, d) ; 7.45 (5H, コンプレックス) ; 1.20 (1H,

1.20 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 17

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジル ) - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 7 に記載したのと同様な方法により 5 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2,4 - チアゾリジンジオンから泡 (mp 121°C) として得た。

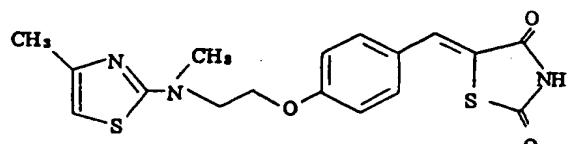
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.1 (3H, s) ; 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス) ; 3.1 (3H, s) ; 3.75 (2H, t) ; 4.15 (2H, t) ; 4.85 (1H, コンプレックス) ; 6.3 (1H, s) ; 6.9 (2H, d) ; 7.2 (2H, d) ; 1.20 (1H, ブロードs,

D<sub>2</sub>Oとの交換)。

実施例 18

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物を実施例 5 に記載したのと同様なやり方により 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4 - メチルチアゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒドから製造しそして精製することなく実施例 17 で用いた。

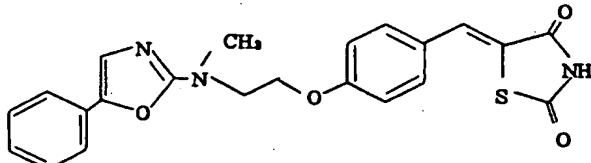
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

2.1 (3H, s); 3.1 (3H, s); 3.85 (2H, d);  
4.3 (2H, d); 6.3 (1H, s); 7.15 (2H, d);  
7.6 (2H, d); 7.75 (1H, s); 12.0 (1H, broad s, D<sub>2</sub>O との交換)。

の交換)。

実施例 20

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 5 - フエニルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 191°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 5 - フエニルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒドから製造した。

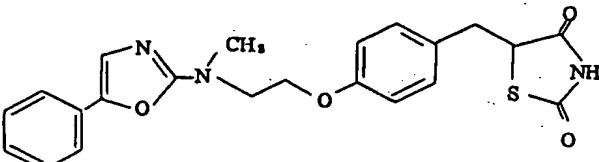
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.2 (3H, s); 3.8 (2H, t); 4.35 (2H, t);  
7.1 - 7.7 (10H, complex); 7.8 (1H, s);  
12.0 (1H, broad s, D<sub>2</sub>O との交換)。

実施例 21

実施例 19

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 5 - フエニルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジル ] - 2,4 - チアゾリジンジオン

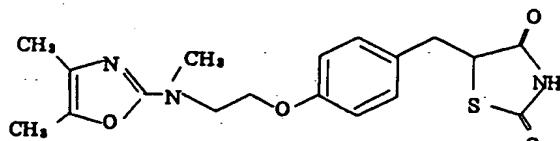


表題化合物 (mp 200°C, MeOH) を実施例 7 に記載したのと同様なやり方により 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 5 - フエニルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオンから製造した。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.0 - 3.4 (2H, complex); 3.15 (3H, s);  
3.8 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.85 (1H, complex);  
6.9 (2H, d); 7.1 - 7.4 (6H, complex);  
7.5 (2H, d); 12.0 (1H, broad s, D<sub>2</sub>O と

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4,5 - ジメチルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジル ] - 2,4 - チアゾリジンジオン



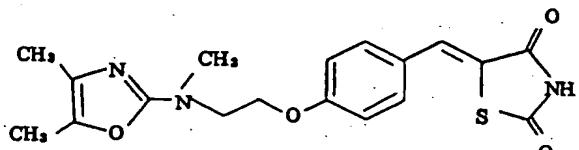
乾燥 1,4 - ジオキサン (100mL) 中の 5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 - ( 4,5 - ジメチルオキサゾリル ) ] アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオン (1.2g) を、水素の吸収が止まるまで木炭 (2.5g) 上 10% バラジウムの存在下水素により還元した。溶液を珪藻土を通して沪過しフィルター・パッドをジオキサンにより充分に洗い合わせた沪液を真空下蒸発乾固した。表題化合物をジクロロメタン中 1% メタノールのシリカゲルのクロマトグラフィ後 (mp 53~54°C) として得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

1.85 (3H, s) ; 2.05 (3H, s) ; 3.0 (3H, s) ;  
 3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス) ; 3.65 (2H, t) ;  
 4.1 (2H, t) ; 4.85 (1H, コンプレックス) ; 6.85  
 (2H, d) ; 7.15 (2H, d) ; 12.0 (1H, ブロードs,  
 D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 22

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - [ 2 -  
 ( 4,5 -ジメチルオキサゾリル ) ] アミノ ) エト  
 キシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオ  
 ン



表題化合物 (149°Cで軟化) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により製造した。

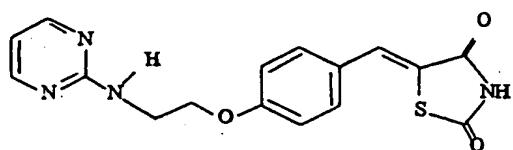
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

1.85 (3H, s) ; 2.05 (3H, s) ; 3.0 (3H, s) ;  
 3.7 (2H, t) ; 4.25 (2H, t) ; 7.1 (2H, d) ;

3.0 - 3.4 (2H, コンプレックス) ; 3.65 (2H, コンプレックス) ; 4.1 (2H, t) ; 4.85 (1H, コンプレックス) ;  
 6.6 (1H, t) ; 6.85 (2H, d) ; 7.15 (2H, d) ;  
 7.25 (1H, t, D<sub>2</sub>Oとの交換) ; 8.3 (2H, d) ; 12.0  
 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 24

5 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジ  
 オン



表題化合物 (mp 234°C) を実施例 6 に記載したのと同様なやり方により 4 - [ 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド及び 2,4 - チアゾリジンジオンから得た。

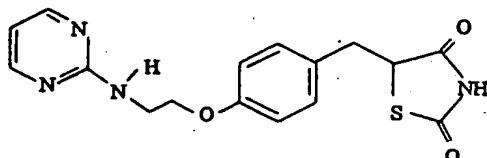
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

3.65 (2H, コンプレックス) ; 4.2 (2H, t) ; 6.6 (1

7.5 (2H, d) ; 7.75 (1H, s) ; 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 23

5 - [ 4 - [ 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ ] ベンジル ] - 2,4 - チアゾリジンジオン



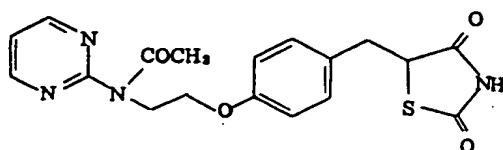
DMF (70 ml) 中の 5 - [ 4 - ( 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ ) ベンジリデン ] - 2,4 - チアゾリジンジオン (3g) 及び木炭 (9g) 上10% バラジウムの混合物を、水素の吸収が止むまで約 14 kg/cm<sup>2</sup> (200 psi) の圧力の水素の下で搅拌した。混合物を珪藻土を通して沪過しフィルター。バッドを DMF により充分に洗つた。合わせた沪液を蒸発乾固し表題化合物 (mp 173°C) をメタノールによる再結晶後得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO - d<sub>6</sub>)

H, t) ; 7.0 - 7.6 (5H, コンプレックス, 1 個のプロトンが D<sub>2</sub>O により変化) ; 7.7 (1H, s) ; 8.3 (2H, d) ;  
 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 25

5 - [ 4 - [ 2 - ( N - アセチル - N - ( 2 - ピリミジニル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル ] - 2,4 - チアゾリジンジオン



無水酢酸 (15 ml) 及び 1,4 - ジオキサン (5 ml) 中の 5 - [ 4 - ( 2 - ( 2 - ピリミジニルアミノ ) エトキシ ) ベンジル ] - 2,4 - チアゾリジンジオン (800 mg) の搅拌した溶液を 3 時間還流下煮沸した。冷却後混合物を水 (300 ml) に加え中和 (重炭酸ナトリウム) しジクロロメタン (3 × 200 ml) により抽出した。有機抽出物を塩水 (100 ml) により洗い乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し沪過し蒸

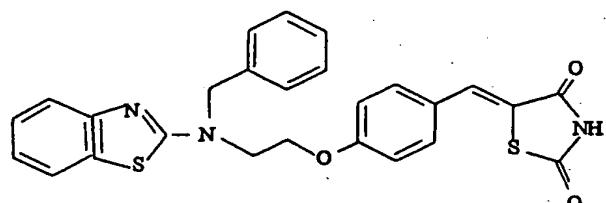
発乾固した。残存した油をジクロロメタンのシリカゲルのクロマトグラフィにかけて表題化合物(*mp* 137°C)を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

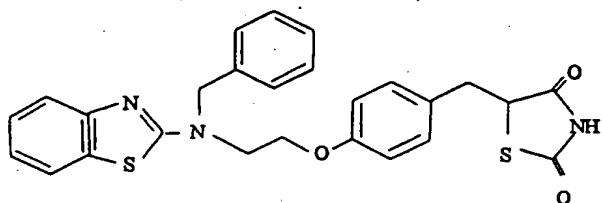
2.3 (3H, s); 2.9 - 3.4 (2H, コンプレックス);  
4.15 (2H, t); 4.35 (2H, t); 4.85 (1H, コンプレックス); 6.7 (2H, d); 7.1 (2H, d); 7.35 (1H, t); 8.8 (2H, d); 12.0 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 26

5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル)-N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2.4 - テアゾリジンジオン



4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) -



ジオキサン(150 ml)中の5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジリデン)-2.4 - テアゾリジンジオン(2.4 g)を室温且大気圧で3時間10%パラジウム、木炭(4.8 g)の存在下水素化した。さらに触媒(2.4 g)を加え水素化を合計20時間続けた。混合物を珪藻土を通して沪過し溶媒を蒸発させた。残渣を溶離液として3%メタノール・ジクロロメタンを用いるシリカゲルのクロマトグラフィにかけて泡(78°Cで崩壊した)として表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR δ (CDCl<sub>3</sub>)

3.1 (1H, dd); 3.4 (1H, dd); 4.0 (2H, t);  
4.25 (2H, t); 4.5 (1H, dd); 4.9 (2H, s);

N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンズアルデヒド(3g)及び2.4 - テアゾリジンジオン(1g)をピペリジン(0.2 ml)及び安息香酸(0.2 g)を含むトルエン(200 ml)に溶解しディーン・アンド・スターク装置で4時間還流加熱した。冷却後溶液をその容積の50%に真空下濃縮しそして結晶した表題化合物を沪過により集め減圧下乾燥した(*mp* 185~188°C)。それを精製することなく実施例27で用いた。

<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

4.0 (2H, t); 4.4 (2H, t); 4.9 (2H, s);  
7.1 - 7.9 (14H, コンプレックス); 12 - 13 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

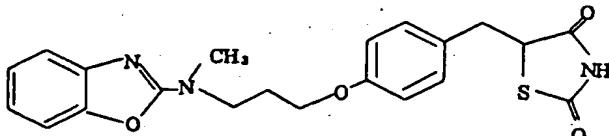
## 実施例 27

5 - (4 - (2 - (N - (2 - ベンゾチアゾリル)-N - ベンジルアミノ)エトキシ)ベンジル)-2.4 - テアゾリジンジオン

6.8 - 7.6 (13H, m); 8.3 (1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換)。

## 実施例 28

5 - (4 - [3 - (N - メチル-N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジル)-2.4 - テアゾリジンジオン



表題化合物(*mp* 171~3°C; エタノール)を実施例1に記載したのと同様なやり方により5 - (4 - [3 - (N - メチル-N - (2 - ベンゾキサゾリル)アミノ)プロポキシ]ベンジリデン)-2.4 - テアゾリジンジオンから製造した。

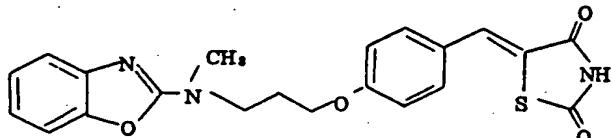
<sup>1</sup>H NMR δ (DMSO-d<sub>6</sub>)

2.0 - 2.35 (2H, コンプレックス); 2.9 - 3.6 (2H, コンプレックス); 3.2 (3H, s); 3.7 (2H, t); 4.2 (2H, t); 4.9 (1H, コンプレックス); 6.8 - 7.4 (8H, コンプレックス); 12 - 12.5 (1H, ブロードs,

D<sub>2</sub>Oとの交換)。

#### 実施例 29

5 - ( 4 - [ 3 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) プロポキシ ] ベンジリデン ) - 2.4 - チアゾリジンジオン



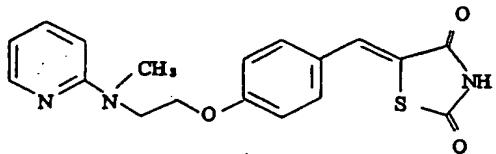
表題化合物 (mp 202~204°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [ 3 - ( N - メチル - N - ( 2 - ベンゾキサゾリル ) アミノ ) プロポキシ ] ベンズアルデヒド ( 5.3 g ) 及び 2.4 - チアゾリジンジオン ( 2.2 g ) から製造した。

##### <sup>1</sup>H NMR δ ( DMSO - d<sub>6</sub> )

2.0 - 2.35 ( 2H, コンプレックス) ; 3.15 ( 3H, s ) ;  
3.7 ( 2H, t ) ; 4.2 ( 2H, t ) ; 7.0 - 7.7 ( 8H, コン  
プレックス) ; 7.8 ( 1H, s ) ; 12.0 ( 1H, ブロードs,  
D<sub>2</sub>Oとの交換) .

#### 実施例 31

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2.4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 177~9°C) を実施例 4 に記載したのと同様なやり方により 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンズアルデヒド ( 3.2 g ) 及び 2.4 - チアゾリジンジオン ( 1.1 g ) から得た。

##### <sup>1</sup>H NMR δ ( DMSO - D<sub>2</sub>O )

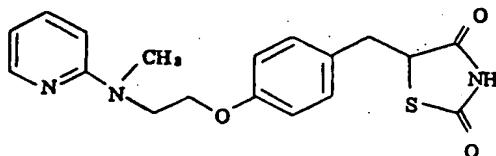
3.1 ( 3H, s ) ; 3.9 ( 2H, t ) ; 4.2 ( 2H, t ) ;  
6.4 - 7.5 ( 7H, コンプレックス) ; 7.7 ( 1H, s ) ;  
8.1 ( 1H, d ) .

#### 化合物の有効性の立証

##### 肥満マウス、経口グルコース耐性テスト

#### 実施例 30

5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジル ) - 2.4 - チアゾリジンジオン



表題化合物 (mp 153~5°C, MeOH) を実施例 1 に記載したのと同様なやり方により 5 - ( 4 - [ 2 - ( N - メチル - N - ( 2 - ピリジル ) アミノ ) エトキシ ] ベンジリデン ) - 2.4 - チアゾリジンジオンから得た。

##### <sup>1</sup>H NMR δ ( DMSO - d<sub>6</sub> )

2.9 - 3.4 ( 2H, コンプレックス) ; 3.1 ( 3H, s ) ; 3.9 ( 2H, t ) ; 4.15 ( 2H, t ) ; 4.8 ( 1H, コンプレックス) ; 6.5 - 6.85 ( 2H, コンプレックス) ; 6.8 ( 2H, d ) ; 7.2 ( 2H, d ) ; 7.5 ( 1H, コンプレックス) ; 8.1 ( 1H, d ) ; 12.05 ( 1H, ブロードs, D<sub>2</sub>Oとの交換) .

C 57.61 / 6 肥満 ( ob / ob ) マウスに粉末状のオキソイド飼料を与えた。少くとも 1 週間後マウスに粉末状のオキソイド飼料を続けるか又はテスト化合物を含む粉末状のオキソイド飼料を与えた。補足された飼料投与 8 日後にすべてのマウスをグルコースの経口負荷 ( 3 g / kg ) を受ける 5 時間に前に絶食させた。グルコース分析のための血液サンプルをグルコース投与 0, 45, 90 及び 135 分後に採取し、テスト化合物処置群が対照群と比較される血糖曲線下の面積の低下率として結果を次に示す。7 匹のマウスを各処置に用いた。

実施例 No	飼料中の量 (μモル/kg飼料)	血糖曲線下の 面積の低下%
1	100	51
2	300	30
3	10	39
4	300	30
5	100	40
7	50	47
9	100	58
11	100	34
13	100	37
15	100	39
17	100	34
19	30	22
21	30	33
24	30	15
25	30	19
27	300	56
29	300	32

## 毒性

前述のすべてのテストにおいて本発明のすべての化合物について毒性学上の作用は示されなかつた。

代理人 弁理士 秋沢 政光  
他1名

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	府内整理番号
C 07 D 213/74		6971-4C
277/82		7431-4C
417/12	2 1 3	6761-4C
	2 3 9	6761-4C
	2 6 3	6761-4C
// C 07 D 239/42		6529-4C
263/48		7624-4C
263/58		7624-4C

自発手続補正書

昭和63年10月13日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭 63-221206号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

住所 イギリス国、ミドルセックス州、プレントフォード、グ  
レートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

名称 ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代理人

居所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6563

氏名 (5792) 弁理士 秋沢 政光

5. 補正により増加する~~発明の数~~なし

6. 補正の対象 明細書

7. 補正の内容 別紙の通り手書き明細書のタイプ証言  
(内容に変更なし)

力次  
寺